

谷山兵三, 北川常広, 三浦孝子: 結核菌に対する化学療法剤の研究 (第25報<sup>\*1</sup>)  
アルコキシフェニルチオ尿素誘導体の新合成法

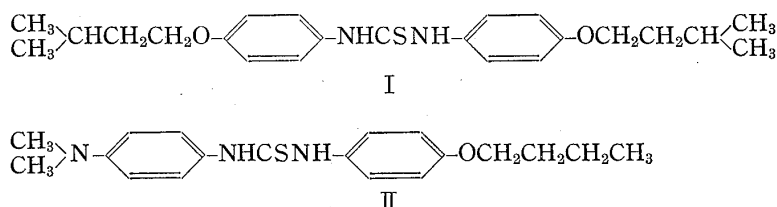
**Hyozo Taniyama, Tsunehiro Kitagawa, and Takako Miura: Studies on  
Chemotherapeutics for *Mycobacterium tuberculosis*. XXV.  
New Synthesis of Alkoxyphenylthiourea Derivatives.**

(*Pharmaceutical Faculty, University of Nagasaki*<sup>\*2</sup>)

A new synthetic method was attempted for the preparation of alkoxyphenylthiourea derivatives which are regarded of value as a chemotherapeutic for tuberculosis and leprosy. Refluxing of 2-thio-3-(*p*-alkoxyphenyl)-4-thiazolidinone<sup>6)</sup> and *p*-alkoxyphenylamines in an oil bath or heating of a mixture of these two compounds sealed in a tube resulted in the formation of objective thiourea derivatives with the same or different alkoxyphenyl groups in the *para*- and *para'*-positions. In this reaction, heating of the mixture in a sealed tube gave better yield with less formation of resinous by-product.

(Received August 24, 1965)

Huebner 等<sup>1)</sup>は結核化学療法剤を目的とし 1,3-diphenylthiourea 誘導体を合成し, また Eisman 等<sup>2)</sup>も多数の同様なチオ尿素誘導体のうちから若干の有効な化合物を見だし, その後 Doub 等<sup>3)</sup>も同じ目的で約 160 種のジフェニルチオ尿素誘導体の合成を試み, そのうちで最強力なものに 1-(*p*-2-pyridylphenyl)-3-(*p*-isobutyloxyphe-nyl)-2-thiourea を指摘している. また別に Buu-Hoï 等<sup>4)</sup>の合成した 1,3-bis(*p*-isoamyloxyphenyl)-2-thiourea (I) (結核菌) および Mayer 等<sup>5)</sup>の 1-(*p*-dimethylaminophenyl)-3-(*p*-butoxyphenyl)-2-thiourea (II) (ライ菌) は化学療法剤として実用に供されている.



これらのチオ尿素誘導体の合成法として採用しているものには, 1, 3 位が同じアルコキシフェニル基を有するチオ尿素誘導体には, 芳香族アミン類と二硫化炭素と煮沸するか, またはチオホスゲンの導入を行ない, また 1, 3 位が置換基を異にするチオ尿素誘導体の合成には, 芳香族アミン類にフェニルイソチオシアネート類, またはフェニルチオカルバミン酸エステル (あるいはハロゲンイド) を縮合させるか, 前者にフェニルチオ尿素類を同様に作用させる方法がある, いずれも副生物が生成し, その分離が複雑である.

\*1 この研究は日本薬学会第 84 年年会にて発表 (1964 年 4 月). 第 24 報: 薬学研究 投稿中.

\*2 Bunkyo-machi 4-23, Nagasaki.

1) C. F. Huebner, T. L. Marsh, R. H. Mizzoni, R. P. Mull, D. C. Schroeder, H. A. Troxell, C. R. Scholz: J. Am. Chem. Soc., **75**, 2275 (1953).

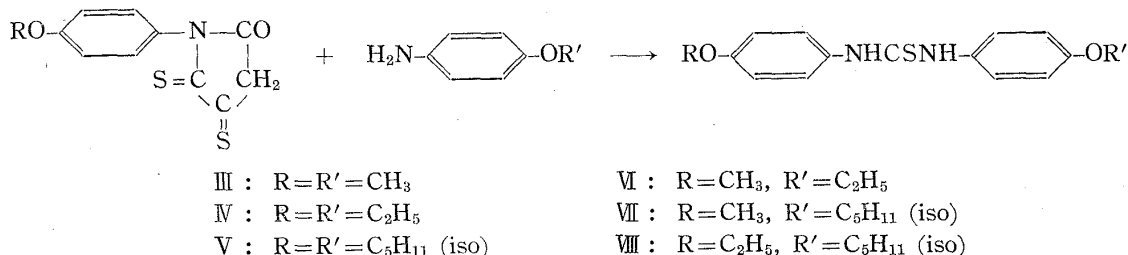
2) P. C. Eisman, E. A. Konopka, R. L. Mayer: Am. Rev. Tubr., **70**, 121 (1954).

3) L. Doub, L. M. Richardson, D. R. Herbst, M. L. Black, O. L. Stevenson, L. L. Bambas, G. P. Youmans, A. S. Youmans: J. Am. Chem. Soc., **80**, 2205 (1958).

4) N. P. Buu-Hoï, H. D. Xuong: Compt. rend., **237**, 498 (1953); J. Chem. Soc., **1955**, 1573; Experientia, **11**, 97 (1955).

5) R. L. Mayer, P. C. Eisman, E. A. Konopka: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **82**, 769 (1953).

著者等がさきに結核菌に対する化学療法剤を得るために合成した 2-thio-3-(*p*-alkoxyphenyl)-4-thiazolidinone<sup>6)</sup>のうちで, 3 位に *p*-メトキシ, *p*-エトキシおよび今回合成した *p*-イソアミルオキシフェニル基を有するローダニン類を合成原料として, これに *p*-アニシジン, *p*-フェネチジン, *p*-イソアミルオキシフェニルアミンとを熔融反応して, *p,p'*-位のアルコキシル基が同一のチオ尿素誘導体, 1,3-bis(*p*-methoxyphenyl)-2-thiourea (III), 1,3-bis(*p*-ethoxyphenyl)-2-thiourea (IV), 1,3-bis(*p*-isoamyloxyphenyl)-2-thiourea (V) を合し, また同様の 3-置換ローダニン類にそれぞれ異なるアルコキシル基をもつ芳香族アミン類を作用し, *p,p'*-位のアルコキシル基が異なるチオ尿素誘導体, 1-(*p*-methoxyphenyl)-3-(*p*-ethoxyphenyl)-2-thiourea (VI), 1-(*p*-methoxyphenyl)-3-(*p*-isoamyloxyphenyl)-2-thiourea (VII), 1-(*p*-ethoxyphenyl)-3-(*p*-isoamyloxyphenyl)-2-thiourea (VIII) を合成した. これらの方法は両者を煮沸還流して



熔融するか, または封管中で空気の流通をシャ断して熔融する法を検討し, 後者の法が樹脂様物質の生成が少なく, 収率も向上した.

新たに試みた 3-置換ローダニン類を使用するアルコキシフェニルチオ尿素の新合成法は, この系統の結核 (ライ) 化学療法剤が重要視されている現状からみて興味ある反応の 1 つである.

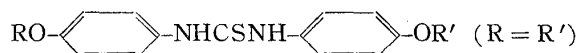
## 実 験 の 部

**2-Thioxo-3-(*p*-isoamyloxyphenyl)-4-thiazolidinone** *p*-イソアミルオキシフェニルアミン 0.01 mole (約 2 g.) に対し, bis(carboxymethyl)trithiocarbonate 0.012 mole (約 3 g.) を加え, EtOH 50 ml. 中で 8 hr. 煮沸還流する, 不溶性の固形物を熱時濾過, 濾液を室温で放置, 淡黄色結晶を析出, 濾取, 水洗後 EtOH から再結晶, 無色板状晶, m.p. 155~156°, 1.7 g. を得. C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>S<sub>2</sub> Anal. Calcd.: C, 56.94; H, 5.80; N, 4.74. Found: C, 57.15; H, 5.61; N, 4.86.

**2-Thioxo-3-(*p*-methoxyphenyl)-4-thiazolidinone および 2-thioxo-3-(*p*-ethoxyphenyl)-4-thiazolidinone** 谷山等<sup>6)</sup>の方法で合成.

**1,3-Bis(*p*-alkoxyphenyl)-2-thiourea 類 (III~V)** 2-thio-3-(*p*-alkoxyphenyl)-4-thiazolidinone (3-アルコキシフェニルローダニン) 0.01 mole と *p*-アルコキシフェニルアミン類 0.012 mole とをまぜ, 油浴 (160~170°)

TABLE I. Preparation of 1,3-Bis(*p*-alkoxyphenyl)-2-thioureas



| Compd. No. | R                                                                  | m.p. (°C) | Appearance        | Yield (%) | Formula                                                                                    | Analysis (%) |      |      |       |      |      |
|------------|--------------------------------------------------------------------|-----------|-------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------|------|-------|------|------|
|            |                                                                    |           |                   |           |                                                                                            | Calcd.       |      |      | Found |      |      |
|            |                                                                    |           |                   |           |                                                                                            | C            | H    | N    | C     | H    | N    |
| III        | -CH <sub>3</sub>                                                   | 186~187   | colorless needles | 75        | C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> S <sub>2</sub> <sup>7)</sup> |              |      |      |       |      |      |
| IV         | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                                     | 163       | colorless needles | 65        | C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> S <sub>2</sub> <sup>7)</sup> |              |      |      |       |      |      |
| V          | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 142~143   | colorless needles | 78        | C <sub>23</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> S <sub>2</sub> <sup>4)</sup> | 68.95        | 8.05 | 6.99 | 68.68 | 7.72 | 7.05 |

6) 谷山, 安井, 山根, 内田: 薬学研究, **31**, 43 (1959).

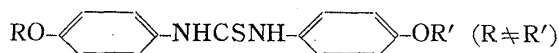
7) J. v. Braun, E. Beschke: Ber., **39**, 4377 (1906); G. M. Dyson, H. J. George, R. F. Hunter: J. Chem. Soc., **1927**, 440.

で 2~5 hr. 煮沸還流する (この間たえず硫化水素を発生し, 反応の終末期には止む) 冷後 10% 塩酸または MeOH-希塩酸混液中に投入すると沈殿が析出する, これを濾取, EtOH, 水で洗浄, EtOH から再結晶.

*p,p'*-位のアルコキシル基を異にするジフェニルチオ尿素誘導体 i) 2-thio-3-(*p*-alkoxyphenyl)-4-thiazolidinone (3-*p*-アルコキシフェニルローダニン) 0.01 mole と前者と異なるアルキル基をもつ *p*-アルコキシフェニルアミン類 0.012 mole をまぜ, 油浴 (160~180°) で 2~5 hr. 煮沸還流すると昇華して析出してくるものもあるが, 大部分を MeOH-希塩酸混液中に投入し, 生成する沈殿を濾取, EtOH から再結晶.

ii) 上記の方法を封管中で油浴温度 (120~140°) で 3.5~6 hr., 反応させ, 後 MeOH-希塩酸混液中に投入し, 析出する沈殿を EtOH から再結晶.

TABLE II. Preparation of 1-(*p*-Alkoxyphenyl)-3-(*p*-Alkoxyphenyl)-2-thioureas



| Compd. No. | R                              | R'                                                      | m.p. (°C) | Appearance         | Yield (%)             |
|------------|--------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------|--------------------|-----------------------|
| VI         | -CH <sub>3</sub>               | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                          | 153~154   | colorless granules | (i) 20<br>(ii) 35     |
| VII        | -CH <sub>3</sub>               | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH<<br>CH <sub>3</sub> | 158~159   | colorless granules | (i) 64.7<br>(ii) 70.0 |
| VIII       | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH<<br>CH <sub>3</sub> | 155~157   | colorless granules | (i) 25.5<br>(ii) 42.0 |

| Compd. No. | Formula                                                                       | Analysis (%) |      |      |       |      |      |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------|--------------|------|------|-------|------|------|
|            |                                                                               | Calcd.       |      |      | Found |      |      |
|            |                                                                               | C            | H    | N    | C     | H    | N    |
| VI         | C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> S               | 63.56        | 6.00 | 9.27 | 63.41 | 5.89 | 9.19 |
| VII        | C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> S               | 66.33        | 7.03 | 8.14 | 65.89 | 6.61 | 8.47 |
| VIII       | C <sub>20</sub> H <sub>26</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> S <sup>4)</sup> | 67.02        | 7.31 | 7.82 | 66.98 | 7.31 | 7.64 |

この実験に協力された大坪恒之君, 野中和子嬢および元素分析の労をとられた馬詰久子嬢に謝意を表する.

長崎大学薬学部